



CONFERENCE INTERNATIONALE SUR LES LABORATOIRES
DE BIOLOGIE MEDICALE : ORGANISATION,
FONCTIONNEMENT ET UTILISATION

Bruxelles, Belgique, 25-28 novembre 1980

Point II.D et E de l'ordre du jour



INDEXED

NORMALISATION ET SYSTEMES DE REFERENCE DANS LE FONCTIONNEMENT
DES LABORATOIRES DE BIOLOGIE MEDICALE

par le

Dr J. Spaander
Rijks Instituut voor de Volksgezondheid
Bilthoven, Pays-Bas

Selon la pratique normale des laboratoires de biologie médicale, le patient ne vient pas au laboratoire mais il y fait parvenir des excreta (urine, selles), des sécrétions (expectorations, salive, suc gastrique, bile), des tissus (sang, biopsies, frottis), etc., qui sont soumis à des analyses macroscopiques et microscopiques fondées sur des techniques (micro)biologiques, (bio)chimiques et physiques.

Du fait de leur nature biologique, les échantillons à analyser ont des propriétés plus ou moins variables, en fonction :

- des variations individuelles,
- des fluctuations physiologiques,
- de l'instabilité des échantillons.

La collecte et le transport des échantillons influent sur leurs propriétés et leur composition selon plusieurs mécanismes :

- les méthodes utilisées pour se les procurer,
- la conception et la composition matérielle des récipients et conteneurs,
- les mesures de conservation et les conditions de transport.

Les techniques d'analyse, microbiologique, biochimique, physique et autres sont influencées par la nature biologique des échantillons et par les conditions dans lesquelles l'examen doit être pratiqué. Il en résulte plusieurs conséquences :

- les résultats dépendent de la méthode appliquée,
- les produits de référence doivent avoir des propriétés biologiques comparables,
- la qualité des réactifs influe sur les résultats.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

Pour toutes ces raisons, les spécialistes de biologie clinique, les biochimistes, les hématologues, les microbiologistes et tous ceux qui effectuent des examens de biologie médicale ne peuvent utiliser des méthodes fournissant des valeurs absolues (ou peu s'en faut) comme c'est le cas en chimie analytique pure ou en chimie physique.

De plus, l'activité de substances et systèmes biologiques tels que les sérums, les vaccins et autres substances définies dotées d'un pouvoir immunisant, les toxines, les antitoxines, les enzymes, les hormones et les antibiotiques, ne peut encore être définie qu'en "unités", choisies d'un commun accord par référence à des substances conservées dans de bonnes conditions, généralement connues sous le nom d'"étalons biologiques".

Pour assurer aux résultats des examens de laboratoire une qualité optimale en vue de leur application pratique au diagnostic, au traitement et à la prévention des maladies, il faut donc mettre en oeuvre, au niveau des laboratoires de biologie médicale, les activités et procédures suivantes :

1. Normalisation
2. Contrôle de qualité
3. Contrôle de qualité inter-laboratoire.

1. Standardisation des méthodes, instruments et réactifs

La dispersion des résultats que fournissent les différentes techniques de laboratoire peut être réduite si l'on applique scrupuleusement des méthodes au protocole rigoureux en les confiant à un personnel qui a reçu une éducation convenable et une formation suffisante et qui utilise des instruments correctement étalonnés et de précision parfaitement connue, ainsi que des réactifs bien définis et de qualité certifiée.

Les "étalons biologiques" de l'OMS ont nettement contribué à assurer aux préparations biologiques des propriétés et une qualité uniformes.

Il existe en matière de microbiologie, d'hématologie, d'anatomopathologie, d'immunologie et de chimie clinique plusieurs publications scientifiques et autres qui rendent compte de l'activité internationale des comités chargés de la normalisation. Ces publications sont plus particulièrement consacrées à l'exposé des méthodes d'analyse employées par les spécialistes en la matière.

La normalisation des instruments et réactifs qui sont commercialisés par les sociétés industrielles, est beaucoup moins développée, encore que les spécifications et les essais de contrôle pratiqués sur les divers produits soient certainement bien définis et tout à fait valables.

Les méthodes et les instruments deviennent de plus en plus complexes, de même que les réactifs.

La normalisation de systèmes combinés méthode-instruments-réactifs, au niveau national et plus encore au niveau international, a donc une importance croissante. La mécanisation et l'automatisation des techniques de laboratoire vont dans le même sens.

Des organisations telles que le NCCLS aux Etats-Unis et l'ECCLS en Europe ont maintenant préparé le terrain en vue d'une collaboration tripartite entre les scientifiques et autres spécialistes concernés des laboratoires de biologie médicale, les experts des industries de fabrication des instruments et des réactifs et les experts des organismes officiels dont relèvent les soins de santé et la protection sanitaire. En travaillant volontairement sur la base d'un consensus, ils mettent au point des normes ou étalons communs, ainsi que des méthodes et préparations de références et des spécifications connexes pour les instruments, visant ainsi à réduire la variabilité des résultats de laboratoire et à obtenir que les résultats soient systématiquement moins dispersés et plus facilement reproductibles.

A cet égard, la normalisation (par l'ISO) des récipients destinés à contenir les échantillons et celle de la collecte des échantillons revêtent aussi une grande importance. Bien que diverses études internationales soient en cours dans le cadre de groupes d'experts, la variabilité des résultats des examens de laboratoire dépend encore pour beaucoup des erreurs qui sont introduites lors de la collecte, de la conservation et du transport des échantillons, avant qu'ils parviennent au laboratoire.

Conclusion : La normalisation consiste dans la procédure de choix qui permet de réduire la variabilité des résultats fournis par les diverses techniques de laboratoire de biologie médicale.

Remarque : Les "normes" ou "étalons" doivent être définis d'un commun accord et pouvoir, à tout instant, faire l'objet d'une évaluation critique et d'une révision (là encore par consensus).

2. Contrôle de la qualité des techniques de laboratoire

Chaque producteur - et c'est également vrai pour les laboratoires de biologie médicale - est responsable de la qualité de ses produits. Dans un laboratoire de biologie médicale, la succession des opérations qui se terminent par la communication des résultats d'examen, commence au moment du prélèvement de l'échantillon (A) et se termine au moment où le compte rendu d'analyse est remis au client (Z) qui a demandé l'examen. Une "chaîne de production A-Z" de ce type doit être considérée comme un processus continu, plus ou moins bien défini, formé d'un certain nombre de stades distincts mais interdépendants qui relèvent chacun d'une ou plusieurs personnes le long de la "chaîne".

Le bon fonctionnement de ce "système de production" doit faire l'objet de contrôles réguliers et systématiques si l'on veut assurer la qualité acceptable des résultats et leur reproductibilité. C'est en cela que consiste le "contrôle de qualité".

Par définition, le contrôle de qualité consiste en l'ensemble des mesures que prend le responsable d'un laboratoire pour garantir la qualité du fonctionnement du système ou des systèmes d'examen mis en oeuvre dans son laboratoire. Une méthode possible de contrôle de qualité consiste à incorporer systématiquement dans la "chaîne de production" des échantillons dont l'analyse a déjà été faite, et à contrôler les résultats obtenus. Au cas où l'on constate des écarts inadmissibles, les résultats des contrôles doivent être utilisés pour agir à la source et mettre en place un mécanisme correcteur.

Conclusion : Le "contrôle de qualité" consiste dans une activité intra-laboratoire exécutée par le directeur de laboratoire pour contrôler le bon fonctionnement d'une procédure d'examens (quel que soit le degré de normalisation).

Remarque : Dans ce contexte, parler de "contrôles de qualité externes" est contradictoire en soi. La responsabilité de la qualité des examens pratiqués dans un laboratoire ne saurait être confiée à des organisations ou autorités extérieures au laboratoire.

3. Contrôle de qualité inter-laboratoires : surveillance et évaluation des performances

Pour plusieurs maladies, il est de plus en plus clair qu'on peut être amené à faire analyser dans différents laboratoires, situés à l'intérieur et à l'extérieur du pays où vit ce patient, des échantillons prélevés successivement chez le même patient.

La normalisation des procédures appliquées par les laboratoires de biologie médicale, outre qu'elle diminue la variabilité des résultats d'analyse dans un même laboratoire, contribue à la comparabilité et à l'interchangeabilité systématique des résultats obtenus dans les différents laboratoires.

Il y a plusieurs années, on avait déjà mis au point des méthodes de contrôle de qualité inter-laboratoires en vue de surveiller et d'évaluer les répercussions qu'exerçaient sur les résultats des laboratoires de biologie médicale la normalisation des méthodes et l'emploi en routine de préparations de référence et d'instruments étalonnés.

On a constaté que la participation à des projets de comparaison mutuelle des résultats de laboratoire présente une indéniable valeur "éducative" et contribue encore à abaisser la variabilité des résultats de laboratoire, spécialement dans ceux qui utilisent des méthodes, instruments et réactifs normalisés et par ailleurs bien normalisés et étalonnés.

Il est clair qu'en plus des médecins, de leurs patients et des autorités sanitaires, les organisations chargées de dispenser des soins de santé attachent elles aussi un grand intérêt à la fiabilité des laboratoires de biologie médicale puisque, aussi bien, devant payer le prix des analyses, elles souhaitent disposer en contrepartie de résultats fiables et qualitativement valables. Dans certains pays, la participation à un mécanisme de contrôle de qualité inter-laboratoires (organisé par les autorités de la santé publique ou avec leur collaboration) a été rendue obligatoire, le paiement des analyses étant en pareil cas subordonné à une certaine qualité d'exécution, spécifiée par ces autorités.

S'agissant d'une méthode de surveillance et d'évaluation des performances, le contrôle inter-laboratoires ne porte pas uniquement sur la comparaison de la valeur des méthodes (normalisées) d'analyses, mais également sur la comparaison de la valeur des instruments et des réactifs (en vue d'en informer les fabricants) dans les deux cas. Mais, le plus souvent, le contrôle porte sur les résultats relatifs obtenus avec les systèmes combinés "méthode-instruments-réactifs" mis en oeuvre dans la pratique quotidienne par les utilisateurs (profanes, médecins de famille, personnel de laboratoire, spécialistes divers).

De l'avis de la majorité des participants à l'ECCLS, les résultats des comparaisons effectuées dans le cadre des mécanismes de contrôle inter-laboratoires ne doivent pas être uniquement communiqués aux participants (qui doivent savoir ce que valent leurs résultats individuels). Il faut aussi les publier à titre d'information générale, sans indication de l'identité des industries et laboratoires participants, de façon qu'on puisse, sur la foi de chiffres anonymes, avoir une vue d'ensemble des résultats (et de leur variabilité) obtenus dans le domaine considéré. Des contrôles successifs pratiqués à intervalles réguliers permettent alors de mesurer les progrès réalisés.

Conclusion : Le contrôle de qualité inter-laboratoires est une méthode de surveillance et d'évaluation des résultats obtenus par un groupe de laboratoires de biologie médicale (au niveau régional, national ou international).

Remarque : L'organisation et la mise en oeuvre des mécanismes de contrôle inter-laboratoires et les études comparatives qui en résultent intéressent avant tout les cadres des laboratoires scientifiques (spécialistes des laboratoires de biologie médicale) et des industries correspondantes (fabricants d'instruments et de réactifs). Dans certains pays, des programmes de contrôle inter-laboratoires sont en outre exécutés par les organismes publics.

Le rôle des pouvoirs publics

On peut dire sans risque d'erreur que c'est aux gouvernements qu'incombe la responsabilité de la qualité des soins de santé et de la protection sanitaire au niveau national. C'est d'ailleurs ce qu'affirme la Constitution de l'Organisation mondiale de la Santé dans sa déclaration liminaire : "Les gouvernements ont la responsabilité de la santé de leurs peuples; ils ne peuvent y faire face qu'en prenant les mesures sanitaires et sociales appropriées."

Les pouvoirs publics ont le pouvoir de réglementer les systèmes de distribution des soins de santé, systèmes dont les laboratoires de biologie médicale constituent un des éléments. Différentes méthodes sont pratiquées selon les pays puisque la réglementation, directe ou indirecte, de l'activité des laboratoires de santé va d'une absence quasi totale de toute règle à des règles et prescriptions parfois très détaillées. Dans deux résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé (WHA25.47 et WHA27.62), les gouvernements des Membres se sont vu recommander

"de poursuivre et d'élargir leurs activités nationales tendant à la standardisation des méthodes et réactifs des laboratoires de santé" et ils ont été instamment invités "à prendre le plus rapidement possible des mesures pour contrôler conformément à des normes acceptées, nationales ou internationales, la qualité des substances diagnostiques se trouvant dans le commerce".

Quel que soit le système appliqué, un gouvernement a au minimum les obligations suivantes :

- a) créer des systèmes de référence (et définir des valeurs de référence) à appliquer en vue d'assurer et de pouvoir contrôler l'interchangeabilité des résultats obtenus dans des laboratoires comparables;
- b) assurer la disponibilité (au niveau national) de produits de référence primaires officiellement agréés;
- c) certifier la qualité des préparations de référence secondaires (utilisées en pratique) par comparaison avec les produits de référence primaires.

Remarque : Dans ce contexte, les "étalons biologiques" de l'OMS doivent être considérés comme des produits de référence qui ont été assortis d'unités d'activité biologique (fixées par accord international dans le cadre d'un groupe d'experts).

Dans plusieurs pays, les tâches mentionnées ci-dessus sont confiées par les gouvernements à des instituts publics ou semi-publics (a, b et c) ou à diverses agences (institutions nationales chargées de la santé, des normes biologiques et du contrôle de l'étalonnage des instruments, des produits pharmaceutiques et biologiques, etc.).

Il existe d'une part entre les divers facteurs "laboratoire clinique-méthode-instruments-réactifs" des relations étroites, pour ne pas dire une interdépendance; d'autre part, il est indispensable que les pouvoirs publics légifèrent en se guidant sur l'opinion de la majorité des spécialistes de la clinique et des experts des industries correspondantes en ce qui concerne les techniques de diagnostic les plus efficaces pour la pratique quotidienne. Cela étant, il semble indispensable que les experts officiels travaillent, en collaboration étroite avec les experts de l'industrie et des professions de santé, à l'élaboration, par voie d'accord général, de systèmes de référence destinés aux laboratoires de biologie médicale. Cette coopération doit aboutir à jeter les bases qui permettront aux laboratoires de biologie médicale d'atteindre un niveau de performances généralement acceptable.

Conclusion : Les gouvernements doivent assurer la création et le financement d'une organisation nationale de laboratoires de référence en ce qui concerne les méthodes des laboratoires de biologie médicale.

Remarque : Cette activité doit être confiée à des organismes et experts officiels, en collaboration étroite avec les spécialistes scientifiques et les experts des diverses disciplines des laboratoires de santé et des industries correspondantes. Oeuvrant de concert, ils devront créer des bases rationnelles, tant sur le plan scientifique que du point de vue pratique, en vue de l'exécution correcte de programmes de contrôle inter-laboratoires portant sur les performances des divers laboratoires, instruments et réactifs, considérés isolément ou conjointement.

= = =